

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg)

Ein ml enthält:

Normales Immunglobulin vom Menschen 50 mg (Reinheit von mindestens 97 % IgG)

Jede Flasche mit 10 ml enthält: 0,5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 50 ml enthält: 2,5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 100 ml enthält: 5 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 200 ml enthält: 10 g normales Immunglobulin vom Menschen

Jede Flasche mit 400 ml enthält: 20 g normales Immunglobulin vom Menschen

Verteilung der IgG-Subklassen (ungefähre Werte):

IgG ₁	66,6 %
IgG ₂	28,5 %
IgG ₃	2,7 %
IgG ₄	2,2 %

Der Mindestspiegel an Anti-Masern-IgG beträgt 4,5 IU/ml.

Der maximale IgA-Gehalt beträgt 50 Mikrogramm/ml.

Hergestellt aus menschlichem Spenderplasma.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml enthält 50 mg D-Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb.

Flebogamma DIF ist isotonisch, mit einer Osmolalität von 240 bis 370 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) bei:

- Primären Immunmangelkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperproduktion
- Sekundären Immundefekten (SID) bei Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder **nachgewiesenem Versagen spezifischer Antikörper (PSAF, proven specific antibody failure)*** oder einem Serum-IgG-Spiegel < 4 g/l

* PSAF = Nichterreichen eines mindestens 2-fachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters gegen Pneumokokken-Polysaccharid- und Polypeptid-Antigen-Impfstoffe

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe bei suszeptiblen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre), bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert oder nicht ratsam ist.

Die offiziellen Empfehlungen zur Anwendung von intravenösem humanem Immunglobulin in der prä-/postexpositionellen Masernprophylaxe und in der aktiven Immunisierung sind ebenfalls zu beachten.

Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) bei:

- Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl
- Guillain-Barré-Syndrom
- Kawasaki-Syndrom (in Verbindung mit Acetylsalicylsäure; siehe Abschnitt 4.2)
- Chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP)
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die intravenöse Immunglobulin (IVIg)-Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems verfügt.

Dosierung

Dosierung und Dosierungsschema sind abhängig von der Indikation.

Bei jedem Patienten kann in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion eine individuelle Dosisanpassung notwendig sein. Bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten muss die auf dem Körpergewicht basierende Dosis möglicherweise angepasst werden.

Folgende Dosierungsangaben können als Empfehlung gelten.

Substitutionstherapie bei primären Immunmangelkrankheiten

Bei der Dosierung sollte ein IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 6 g/l oder innerhalb des altersangepassten normalen Referenzbereichs der Population angestrebt werden. Nach Behandlungsbeginn werden 3–6 Monate benötigt, um ein Gleichgewicht (Steady-State-IgG-Spiegel) einzustellen. Die empfohlene einmalige verabreichende Initialdosis liegt bei 0,4–0,8 g/kg, gefolgt von mindestens 0,2 g/kg verabreicht alle 3–4 Wochen.

Um einen IgG-Talspiegel von 6 g/l aufrechtzuerhalten, ist eine Erhaltungsdosis von 0,2–0,8 g/kg/Monat erforderlich. Das Dosierungsintervall kann nach Erreichen eines Steady-State 3–4 Wochen betragen.

IgG-Talspiegel sollten bestimmt und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Zur Reduktion der Häufigkeit von bakteriellen Infektionen kann es notwendig sein, die Dosierung zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben.

Substitutionstherapie bei sekundären Immundefekten (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)

Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2–0,4 g/kg alle 3–4 Wochen.

IgG-Talspiegel sollten bestimmt und im Zusammenhang mit der Infektionshäufigkeit bewertet werden. Die Dosis ist nach Bedarf anzupassen, um einen optimalen Schutz gegen Infektionen zu erreichen. Bei Patienten mit persistierender Infektion kann eine Erhöhung erforderlich sein. Eine Dosisreduktion kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient infektiionsfrei bleibt.

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe

Postexpositionelle Prophylaxe
Wenn ein suszeptibler Patient Masern ausgesetzt war, sollte mit einer Dosis von 0,4 g/kg, die so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition gegeben wird, ein Masern-Antikörperspiegel im Serum von > 240 mIU/ml für mindestens 2 Wochen erzielt werden. Die Serumspiegel sollten nach 2 Wochen überprüft und dokumentiert werden. Zur Aufrechterhaltung eines Serumspiegels von 240 mIU/ml kann möglicherweise die einmalige Gabe einer weiteren Dosis von 0,4 g/kg nach 2 Wochen erforderlich sein.

Wenn ein Patient mit PID/SID Masern ausgesetzt war und regelmäßig IVIg-Infusionen erhält, sollte die Anwendung einer zusätzlichen Dosis IVIg so bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition in Erwägung gezogen werden. Mit einer Dosis von 0,4 g/kg sollte ein Serumspiegel von > 240 mIU/ml Masern-Antikörper für mindestens 2 Wochen erzielt werden.

Präexpositionelle Prophylaxe
Wenn bei einem Patienten mit PID/SID das Risiko einer künftigen Masernexposition besteht und er alle 3–4 Wochen eine IVIg-Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg erhält, sollte diese Dosis einmalig auf 0,53 g/kg erhöht werden. Damit sollte ein Serumspiegel von > 240 mIU/ml Masern-Antikörper für mindestens 22 Tage nach der Infusion erzielt werden.

Immunmodulation:

Primäre Immunthrombozytopenie

Es gibt zwei alternative Behandlungsschemata:

- 0,8–1 g/kg an Tag 1; diese Dosis kann innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholt werden.
- 0,4 g/kg täglich für 2–5 Tage. Die Behandlung kann bei einem Rückfall wiederholt werden.

Guillain-Barré-Syndrom

Jeweils 0,4 g/kg/Tag über 5 Tage (mögliche Wiederholung der Behandlung bei einem Rezidiv).

Kawasaki-Syndrom

2,0 g/kg sind als Einzeldosis zu geben. Die Patienten sollten gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelt werden.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Initialdosis: 2 g/kg, verteilt auf 2–5 aufeinander folgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg, verteilt auf 1–2 aufeinander folgende Tage alle 3 Wochen.

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus bewertet werden; falls nach 6 Monaten keine Behandlungswirkung zu beobachten ist, soll die Behandlung abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, soll die Langzeitbehandlung basierend auf dem Ansprechen des Patienten und der Ansprechdauer dem Ermessen des Arztes überlassen bleiben. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle sind gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN)
Initialdosis: 2 g/kg, verteilt auf 2–5 aufeinanderfolgende Tage.

Erhaltungsdosis: 1 g/kg alle 2 bis 4 Wochen oder 2 g/kg alle 4 bis 8 Wochen.

Der Behandlungserfolg sollte nach jedem Zyklus bewertet werden; falls nach 6 Monaten keine Behandlungswirkung zu beobachten ist, soll die Behandlung abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung wirksam ist, soll die Langzeitbehandlung basierend auf dem Ansprechen des Patienten und der Ansprechdauer dem Ermessen des Arztes überlassen bleiben. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle sind gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen.

Die Dosierungsempfehlungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Flebogamma DIF 50 mg/ml ist bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (2–18 Jahre) ist nicht unterschiedlich zu der bei Erwachsenen, da die Dosierung für jede Indikation nach dem Körpergewicht erfolgt und dem klinischen Befund der oben genannten Erkrankungen angepasst werden muss.

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, es sei denn, sie ist aus klinischen Gründen berechtigt; siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, es sei denn, sie ist aus klinischen Gründen berechtigt; siehe Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung. Während der ersten 30 Minuten sollte Flebogamma DIF 50 mg/ml mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,01–0,02 ml/kg/min intravenös infundiert werden. Siehe Abschnitt 4.4. Bei Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsge-

schwindigkeit zu senken oder die Infusion abzubrechen. Bei guter Verträglichkeit kann die Infusionsgeschwindigkeit allmählich auf maximal 0,1 ml/kg/min gesteigert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Immunglobulin vom Menschen) oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4 und 6.1).

Hereditäre Fruktoseintoleranz (siehe Abschnitt 4.4)

Da bei Säuglingen und kleinen Kindern (0–2 Jahre) eine hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde und tödlich verlaufen kann, darf ihnen dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden.

Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen IgA entwickelt haben, da die Anwendung eines IgA-haltigen Arzneimittels zu Anaphylaxie führen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sorbitol

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich.

Indikation	Dosis	Häufigkeit der Infusionen
Substitutionstherapie:		
Primäre Immundefekterkrankungen	Initialdosis: 0,4–0,8 g/kg Erhaltungsdosis: 0,2–0,8 g/kg	Alle 3–4 Wochen
Sekundäre Immundefekte (gemäß Definition in Abschnitt 4.1)	0,2–0,4 g/kg	Alle 3–4 Wochen
Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe:		
Postexpositionelle Prophylaxe bei suszeptiblen Patienten	0,4 g/kg	So bald wie möglich und innerhalb von 6 Tagen, möglicherweise mit einmaliger Wiederholung nach 2 Wochen zur Aufrechterhaltung eines Masern-Antikörper-Serumspiegels > 240 mIU/ml
Postexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,4 g/kg	Zusätzlich zur Erhaltungstherapie eine Extradosis innerhalb von 6 Tagen nach der Exposition
Präexpositionelle Prophylaxe bei Patienten mit PID/SID	0,53 g/kg	Wenn ein Patient eine Erhaltungsdosis von weniger als 0,53 g/kg alle 3–4 Wochen erhält, sollte diese Dosis einmal auf mindestens 0,53 g/kg erhöht werden
Immunmodulation:		
Primäre Immunthrombozytopenie	0,8–1 g/kg oder 0,4 g/kg/Tag	Am ersten Tag, ggf. innerhalb von 3 Tagen einmal wiederholen Für 2–5 Tage
Guillain-Barré-Syndrom	0,4 g/kg/Tag	Für 5 Tage
Kawasaki-Syndrom	2 g/kg	Als Einzeldosis zusammen mit Acetylsalicylsäure
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2–5 Tage Alle 3 Wochen in aufgeteilten Dosen über 1–2 Tage
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Initialdosis: 2 g/kg Erhaltungsdosis: 1 g/kg oder 2 g/kg	In aufgeteilten Dosen über 2–5 aufeinanderfolgende Tage Alle 2–4 Wochen Alle 4–8 Wochen in aufgeteilten Dosen über 2–5 Tage

Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel (die Sorbitol/Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Mögliche Komplikationen können oft vermieden werden, wenn sichergestellt wird, dass die Patienten:

- nicht empfindlich auf normales Immunglobulin vom Menschen reagieren, indem das Produkt am Anfang langsam infundiert wird (mit einer anfänglichen Infusionsgeschwindigkeit von 0,01–0,02 ml/kg/min)
- für die Infusionsdauer sorgfältig auf etwaige Symptome überwacht werden. Insbesondere Patienten, die das erste Mal normales Immunglobulin vom Menschen erhalten, Patienten, die von einem anderen IVIg umgestellt wurden, oder solche, die eine längere Behandlungspause seit der letzten Infusion hatten, sollten in einer Behandlungseinrichtung mit kontrollierter Umgebung für die Dauer der Erstinfusion und während der ersten Stunde nach der ersten Infusion überwacht werden, um mögliche unerwünschte Wirkungen zu erkennen und sicherzustellen, dass bei Auftreten von Problemen sofort eine Notfallbehandlung eingeleitet werden kann. Alle anderen Patienten sollten nach der Verabreichung mindestens 20 Minuten unter Beobachtung bleiben.

Bei allen Patienten erfordert die Verabreichung von IVIg:

- adäquate Flüssigkeitszufuhr vor Beginn der IVIg-Infusion.
- Überwachung der Harnproduktion.
- Überwachung des Serumkreatininspiegels.
- Vermeidung einer Begleittherapie mit Schleifendiuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Nebenwirkungen ist entweder die Infusionsgeschwindigkeit zu senken oder die Infusion abzubrechen. Die erforderliche Behandlung ist von der Art und Schwere der Nebenwirkung abhängig.

Infusionsbedingte Reaktion

Mit der Infusionsgeschwindigkeit können verschiedene Nebenwirkungen verbunden sein, wie z. B. Kopfschmerz, Flush, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Giemen, Tachykardie, Schmerzen im unteren Rücken, Übelkeit und Hypotonie. Die unter Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit muss genau eingehalten werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen und während

des gesamten Infusionszeitraums sorgfältig auf etwaige Symptome zu beobachten.

- Nebenwirkungen können häufiger auftreten
- bei Patienten, die das erste Mal mit normalem Immunglobulin vom Menschen behandelt werden, oder, in seltenen Fällen, wenn das Immunglobulin-Präparat gewechselt wird oder wenn ein langer Abstand zur vorausgegangenen Infusion besteht.
 - bei Patienten mit einer aktiven Infektion oder einer zugrunde liegenden chronischen Entzündung.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten.

Anaphylaktische Reaktionen können auftreten bei Patienten:

- mit nicht nachweisbarem IgA, die Anti-IgA-Antikörper aufweisen.
- die eine vorausgegangene Behandlung mit normalem Immunglobulin vom Menschen vertragen haben.

Im Falle eines Schocks ist eine medizinische Standardbehandlung für Schockzustände einzuleiten.

Thromboembolie

Es liegen klinische Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von IVIg und thromboembolischen Ereignissen wie Herzinfarkt, apoplektischer Insult (inklusive Schlaganfall), Lungenembolie und tiefer Venenthrombose vor. Diese sind wahrscheinlich auf einen relativen Anstieg der Blutviskosität während der hohen Zufuhr von Immunglobulinen bei Hochrisikopatienten zurückzuführen. Vorsicht ist geboten bei der Verordnung und Infusion von intravenösem Immunglobulin bei adipösen Patienten und Patienten mit bereits vorliegenden Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (wie fortgeschrittenes Alter, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und einer Anamnese mit vaskulärer Erkrankung oder thrombotischen Ereignissen, bei Patienten mit erworbener oder angeborener Thrombophilie, bei Patienten mit längeren Phasen von Immobilität, bei Patienten mit schwerer Hypovolämie und bei Patienten mit Krankheiten, welche die Blutviskosität erhöhen).

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse sollte IVIg mit der niedrigsten Infusionsgeschwindigkeit und mit der niedrigsten, noch sinnvollen Dosis verabreicht werden.

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten unter IVIg-Therapie berichtet. In den meisten Fällen bestanden Risikofaktoren wie z. B. vorbestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypovolämie, Übergewicht, nephrotoxische Begleitmedikation oder Alter über 65 Jahre.

Die renalen Parameter sollten vor der Infusion von IVIg sowie in geeigneten Abständen beurteilt werden, insbesondere bei Patienten, bei denen ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens besteht. Bei Patienten mit einem Risiko für ein akutes Nierenversagen sollten IVIg-Produkte mit der niedrigstmöglichen Infusionsrate und der niedrigstmöglichen Dosis verabreicht werden. Bei einer Nieren-

insuffizienz sollte ein Abbruch der IVIg-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Berichte von eingeschränkter Nierenfunktion und akutem Nierenversagen liegen für viele zugelassene Immunglobuline vor, die verschiedene Stabilisatoren wie Saccharose, Glukose und Maltose enthalten, wobei diejenigen, die Saccharose als Stabilisator enthalten, einen unverhältnismäßig hohen Anteil daran hatten. Daher sollte bei Risikopatienten die Verwendung von IVIg-Produkten ohne diese sonstigen Bestandteile erwogen werden. Flebogamma DIF enthält keine Saccharose, Maltose oder Glukose.

Aseptische Meningitis (AMS)

Es wird berichtet, dass in Zusammenhang mit der Behandlung mit IVIg eine AMS aufgetreten ist. Das Syndrom tritt in der Regel innerhalb weniger Stunden bis 2 Tage nach der IVIg-Behandlung auf. Liquoruntersuchungen sind häufig positiv mit einer Pleozytose von bis zu mehreren tausend Zellen pro mm³, überwiegend von der granulozytären Reihe, sowie erhöhten Proteinspiegeln von bis zu mehreren hundert mg/dl.

AMS kann häufiger bei hochdosierter (2 g/kg) IVIg-Behandlung auftreten.

Patienten mit solchen Anzeichen und Symptomen sollten einer gründlichen neurologischen Untersuchung unterzogen werden, einschließlich Liquoruntersuchungen, um andere Meningitis-Ursachen auszuschließen.

Ein Abbruch der IVIg-Behandlung hat zu einer Remission der AMS innerhalb von mehreren Tagen ohne Folgeschäden geführt.

Hämolytische Anämie

IVIg-Produkte können Blutgruppen-Antikörper enthalten, die als Hämolsine wirken können und eine *in-vivo*-Anlagerung von Immunglobulinen an Erythrozyten induzieren, was zu einem positiven Antiglobulintest (Coombs-Test) und – in seltenen Fällen – zu einer Hämolyse führen kann. Aufgrund des erhöhten Erythrozytenabbaus kann sich in Folge einer IVIg-Therapie eine hämolytische Anämie entwickeln. Patienten, die mit IVIg behandelt werden, sollten auf klinische Symptome einer Hämolyse überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Leukopenie

Nach Behandlung mit IVIGs wurde über eine vorübergehende Abnahme der Neutrophilenzahl und/oder Neutropenie-Episoden, manchmal schwerwiegend, berichtet. Diese treten in der Regel innerhalb von Stunden oder Tagen nach Gabe von IVIg auf und bilden sich innerhalb von 7 bis 14 Tagen spontan zurück.

Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)

Bei Patienten, die IVIg erhielten, wurde in einigen Fällen über ein akutes nicht-kardiogenes Lungenödem [transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (*Transfusion Related Acute Lung Injury*; TRALI)] berichtet. TRALI ist durch schwere Hypoxie, Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose, Fieber und Hypotonie gekennzeichnet. TRALI-Symptome entwickeln sich typischerweise während oder innerhalb von 6 Stunden nach einer Transfusion, häufig innerhalb von 1–2 Stunden. Daher müssen Patienten, die IVIg erhalten,

Flebogamma DIF 50 mg/ml Infusionslösung

diesbezüglich überwacht werden und die IVIg-Infusion muss bei pulmonalen Nebenwirkungen sofort abgebrochen werden. TRALI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die eine sofortige Versorgung auf der Intensivstation erfordert.

Wechselwirkungen bei serologischen Untersuchungen

Nach der Anwendung von Immunglobulin kann es durch den vorübergehenden Anstieg von verschiedenen, passiv übertragenen Antikörpern im Blut des Patienten zu falsch positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Untersuchungen auf Erythrozyten-Antikörper, wie z. B. den direkten Antiglobulintest (DAT, direkter Coombs-Test), beeinträchtigen.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhinderung der Übertragung von Infektionen durch Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma, schließen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für bislang unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden als wirksam gegen umhüllte Viren wie das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) und das Hepatitis-C-Virus (HCV) und gegen nicht-umhüllte Hepatitis-A-Viren und Parvovirus B19 betrachtet.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Hepatitis A oder Parvovirus B19 durch Immunglobuline nicht übertragen werden. Es wird angenommen, dass der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit leistet.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Behandlung eines Patienten mit Flebogamma DIF Name und Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 7,35 mg Natrium pro 100 ml, entsprechend 0,37 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Kinder und Jugendliche

Bei Verabreichung von Flebogamma DIF an Kinder und Jugendliche empfiehlt es sich, die Vitalparameter des Patienten zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Virus-Lebendimpfstoffe

Die Verabreichung von Immunglobulin kann die Wirkung von abgeschwächten Virus-Lebendimpfstoffen wie Masern, Röteln, Mumps und Varizellen über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach Verabreichung dieses Arzneimittels soll daher ein Zeitraum von 3 Monaten verstreichen, bevor eine Impfung mit Virus-Lebendimpfstoffen erfolgt. Bei Masern kann dieser Zeitraum bis zu 1 Jahr andauern. Deshalb sollte bei Patienten, die eine Masernimpfung erhalten, der Antikörperstatus überprüft werden.

Schleifendiuretika

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika ist zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass für Kinder und Jugendliche die gleichen Wechselwirkungen bestehen, wie sie für Erwachsene beschrieben sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es Schwangeren nur mit Vorsicht gegeben werden. Für IVIg-Produkte wurde gezeigt, dass sie die Plazenta passieren, insbesondere während des letzten Drittels der Schwangerschaft.

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt jedoch keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder den Fötus und das Neugeborene erwarten.

Stillzeit

Über die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Anwendung während der Stillzeit liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor. Daher sollte es stillenden Müttern nur mit Vorsicht gegeben werden. Immunglobuline werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es sind keine negativen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

Fertilität

Die klinische Erfahrung mit Immunglobulinen lässt keine schädlichen Wirkungen auf die Fertilität erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch manche unerwünschten Wirkungen von Flebogamma DIF, wie Schwindelgefühl, beeinträchtigt sein. Patienten, bei denen unerwünschte Wirkungen während der Behandlung auftreten, sollten warten bis diese überwunden sind, bevor sie selbst fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen durch normales Immunglobulin vom Menschen (nach abnehmender Häufigkeit) sind (siehe auch Abschnitt 4.4):

- Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Gelenkschmerzen, Hypotonie und moderate Schmerzen im unteren Rücken
- Reversible hämolytische Reaktionen; insbesondere bei Patienten mit Blutgruppe A, B und AB, und (selten) hämolytische Anämie, die eine Transfusion erfordert
- (selten) ein plötzlicher Blutdruckabfall und in Einzelfällen ein anaphylaktischer Schock, auch wenn der Patient keine Überempfindlichkeit gegenüber vorheriger Anwendung gezeigt hat
- (selten) vorübergehende Hautreaktionen (einschließlich kutanem Lupus erythematoses – Häufigkeit unbekannt)
- (sehr selten) thromboembolische Reaktionen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen
- Fälle reversibler aseptischer Meningitis
- Fälle von erhöhtem Serumkreatininspiegel und/oder Auftreten von akuter Niereninsuffizienz
- Fälle transfusionsbedingter akuter Lungeninsuffizienz (TRALI)

Zu Sicherheitsinformationen hinsichtlich übertragbarer Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Liste der unerwünschten Reaktionen

Die folgende Liste verwendet die MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff).

Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention bestimmt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Sehr selten ($< 1/10\ 000$)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die unerwünschten Reaktionen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

Die seit Zulassung des Arzneimittels in beiden Konzentrationen nach dem Inverkehrbringen am häufigsten gemeldeten ADR waren Schmerzen im Brustkorb, Flush, Blutdruckanstieg und -abfall, Unwohlsein, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Schüttelfrost.

Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse zur Sicherheit der 29 in die PID-Studien eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen (≤ 17 Jahre) wurden ausgewertet. Es wurde festgestellt, dass der Anteil von Patienten mit Kopfschmerzen, Fieber, Tachykardie und Hypotonie bei den Kindern höher als bei den Erwachsenen war. Die Beurteilung der Vitalparameter bei den Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien

Quelle ist die Sicherheitsdatenbank von klinischen Studien und nach der Markteinführung durchgeführten Sicherheitsstudien an insgesamt 128 mit Flebogamma DIF 50 mg/ml behandelten Patienten (insgesamt 1318 Infusionen)

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Anomales Verhalten	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Migräne	Gelegentlich	Selten
	Kopfschmerz	Sehr häufig	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig	Häufig
	Kardiovaskuläre Erkrankung	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig	Gelegentlich
	Diastolische Hypertonie	Häufig	Gelegentlich
	Systolische Hypertonie	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hypotonie	Häufig	Häufig
	Diastolische Hypotonie	Häufig	Häufig
	Blutdruckschwankungen	Gelegentlich	Selten
	Flush	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis	Häufig	Gelegentlich
	Dyspnoe	Gelegentlich	Selten
	Asthma	Gelegentlich	Selten
	Epistaxis	Gelegentlich	Selten
	Husten mit Auswurf	Gelegentlich	Gelegentlich
	Husten	Gelegentlich	Selten
	Giemen	Häufig	Gelegentlich
	Kehlkopfschmerz	Gelegentlich	Selten
	Beschwerden an der Nase	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Häufig	Gelegentlich
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Schmerzen im Oberbauch	Häufig	Gelegentlich
	Bauchschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Übelkeit	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag mit Jucken	Gelegentlich	Gelegentlich
	Kontaktdermatitis	Gelegentlich	Selten
	Urtikaria	Häufig	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich
	Ausschlag	Gelegentlich	Selten
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenkschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Muskelschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Rückenschmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Nackenschmerzen	Gelegentlich	Selten
	Schmerzen in einer Extremität	Gelegentlich	Selten
	Muskelkrämpfe	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnretention	Gelegentlich	Selten

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit pro Patient	Häufigkeit pro Infusion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	Häufig
	Brustkorbschmerz	Gelegentlich	Selten
	peripheres Ödem	Gelegentlich	Selten
	Frösteln	Häufig	Gelegentlich
	Schüttelfrost	Häufig	Gelegentlich
	Schmerzen	Häufig	Gelegentlich
	Schwäche	Gelegentlich	Selten
	Reaktion an der Injektionsstelle	Häufig	Gelegentlich
	Erythem an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Extravasat an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Juckreiz an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Entzündung an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Schwellung an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Ödem an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
Untersuchungen	Schmerzen an der Infusionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Selten
	Blutdruckanstieg	Gelegentlich	Selten
	Erhöhter systolischer Blutdruck	Häufig	Gelegentlich
	Erniedrigter systolischer Blutdruck	Gelegentlich	Gelegentlich
	Anstieg der Körpertemperatur	Häufig	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Alanin-Aminotransferase erhöht	Gelegentlich	Selten
	Positiver Coombs-Test	Häufig	Gelegentlich
	Infusionsbedingte Reaktion	Gelegentlich	Gelegentlich

ergab kein Muster von klinisch relevanten Veränderungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59. 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann, insbesondere bei Risikopatienten, einschließlich Kleinkindern, älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, zu Volumenüberlastung und Hyperviskosität führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Information zu Überdosierung bei Kindern wurde mit Flebogamma DIF nicht ermittelt. Wie bei Erwachsenen und wie bei allen anderen intravenösen Immunglobulinen kann Überdosierung zu Flüssigkeitsüberlastung und Hyperviskosität führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensera und Immunglobuline, Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung, ATC-Code: J06BA02.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich funktionell intaktes Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum an Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält das IgG-Antikörperspektrum, das in der Normalbevölkerung vorhanden ist. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas.

Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können abnormale verminderte Immunglobulin-G-Spiegel wieder in den Normbereich anheben.

Der Wirkmechanismus bei anderen Indikationen als der Substitutionstherapie ist nicht vollständig geklärt, schließt aber immunmodulatorische Effekte mit ein. Ein signifikanter Anstieg der mittleren Thrombozytenzahl wurde in einer klinischen Prüfung bei Patienten mit chronischer ITP erzielt (64.000/ μ l), allerdings wurden Normalwerte nicht erreicht.

Drei klinische Studien wurden mit Flebogamma DIF durchgeführt, zwei zur Substitutionstherapie bei Patienten mit pri-

märer Immundefizienz (eine sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern über 10 Jahren und eine weitere bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren) und eine andere zur Immunmodulation bei erwachsenen Patienten mit immuntrombozytopenischer Purpura.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Normales Immunglobulin vom Menschen ist nach intravenöser Applikation sofort und vollständig im Kreislauf des Empfängers verfügbar.

Verteilung

Es verteilt sich relativ rasch zwischen Plasma und extravaskulärer Flüssigkeit; das Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ist nach etwa 3–5 Tagen erreicht.

Elimination

Flebogamma DIF 50 mg/ml hat eine Halbwertszeit von etwa 30–32 Tagen. Diese Halbwertszeit kann, insbesondere bei primären Immundefekten, von Patient zu Patient variieren.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sind keine Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften zu erwarten.

Prä-/postexpositionelle Masernprophylaxe (siehe Hinweise)

Bei suszeptiblen Patienten wurden keine klinischen Studien zur *prä-/postexpositionellen Masernprophylaxe* durchgeführt.

Flebogamma DIF 50 mg/ml erfüllt die Mindestspezifikation für den Masern-Antikörpertiter von $0,36 \times$ CBER-Standard (Center for Biologics Evaluation and Research). Die Dosierung stützt sich auf pharmakokinetische Berechnungen, die Körpergewicht, Blutvolumen und die Halbwertszeit der Immunglobuline berücksichtigen. Diese Berechnungen sagen Folgendes voraus:

- Seruntiter nach 13,5 Tagen = 270 mIU/ml (Dosis: 0,4 g/kg), dies bietet eine Sicherheitsmarge, die mehr als doppelt so hoch ist wie der WHO-Schutztitel von 120 mIU/ml
- Seruntiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 180 mIU/ml (Dosis: 0,4 g/kg)
- Seruntiter nach 22 Tagen ($t_{1/2}$) = 238,5 mIU/ml (Dosis: 0,53 g/kg –präexpositionelle Prophylaxe).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Die Sicherheit von Flebogamma DIF wird durch nicht-klinische Studien gestützt, in denen bei Dosierungen von bis zu 2500 mg/kg keine Mortalität auftrat und keine bestätigten relevanten unerwünschten Auswirkungen auf das Atemwegs-, Kreislauf- oder zentral-nervöse System beobachtet wurden.

Studien zur chronischen Toxizität und zur embryo-fetalen Toxizität sind aufgrund der Induktion von Antikörpern und der Wechselwirkung mit Antikörpern nicht durchführbar. Auswirkungen des Produkts auf das Immunsystem des Neugeborenen wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Sorbitol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln oder mit anderen IVIg-Präparaten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml oder 400 ml Durchstechflasche (Typ II Glas) mit Stopfen (Chlorbutylgummi).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel vor Gebrauch auf Raumtemperatur (nicht mehr als 30 °C) bringen.

Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent und farblos oder hellgelb sein. Lösungen, die trüb sind oder einen Bodensatz aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Instituto Grifols, S. A.
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès
08150 Barcelona – Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/404/001 –005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

10.2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt